



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imuno-alergologia

### **Omalizumab na prevenção de reações sistémicas à imunoterapia – Caso Clínico**

Mariana Batista Constante

---

**JUNHO'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imuno-alergologia

### **Omalizumab na prevenção de reações sistémicas à imunoterapia – Caso Clínico**

Mariana Batista Constante

**Orientado por:**

Dr<sup>a</sup> Anabela Lopes

---

**JUNHO'2017**



*Este documento foi elaborado de acordo com as normas do novo acordo ortográfico.*

## ***Omalizumab na prevenção de reações sistêmicas à imunoterapia – Caso Clínico***

### **Resumo**

A ordem dos himenópteros é um dos maiores grupos de insetos e provavelmente a mais benéfica. Numa percentagem variável de indivíduos (9,3%-28,7%), quando expostos ao veneno de himenópteros após picada, ocorre sensibilização ao mesmo, o que significa que podem vir a manifestar uma reação de hipersensibilidade em contexto de repicada.

O diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros (AVH) baseia-se na história clínica, testes cutâneos *in vivo* e testes *in vitro*. Além da terapêutica da reação alérgica aguda, os doentes com reações alérgicas graves têm indicação para imunoterapia com veneno de himenópteros (ITVH). A ITVH é a terapêutica mais eficaz a induzir tolerância ao alergénio evitando reações alérgicas em futuras picadas; no entanto, pode associar-se a reações locais (50%) ou reações sistêmicas (2-20%). A prevenção destas reações é feita geralmente com a instituição de pré-tratamentos (anti-histamínicos, corticóides, entre outros). Em determinados doentes, apesar desta intervenção, não é possível alcançar a dose eficaz – nestes casos deve ponderar-se seriamente o risco/benefício da imunoterapia. Recentemente, o omalizumab tem sido usado *off-label* como indutor de tolerância à imunoterapia com alergénios apesar de não existir ainda um protocolo definido e os resultados descritos na literatura serem escassos e díspares.

No presente trabalho é apresentado um caso de alergia a veneno de abelhas com indicação para imunoterapia em protocolo *rush*, que foi interrompido por reação sistémica. Fez-se administração de dose única de omalizumab 8 dias antes de 2ª tentativa de administração do protocolo *rush*, novamente sem sucesso. Fez-se depois um esquema de administração quinzenal de omalizumab durante dois meses seguido de imunoterapia em esquema *rush* (8 dias depois da última toma), desta vez com tolerância. Continuou-se o esquema terapêutico com ITVH mensal (administração de omalizumab 8 dias antes) com tolerância em todas as administrações subsequentes.

**Palavras-chave:** alergia veneno himenópteros; imunoterapia; anti-IgE; omalizumab

## Abstract

*The hymenoptera class is one of the largest insect groups and probably the most beneficial, however its sting in humans with inoculation of venom is frequent. In a variable percentage of those exposed to hymenoptera venom (9,3-28,7%) sensitization occurs, which means they can develop a hypersensitivity reaction to a subsequent sting.*

*The diagnosis of hymenoptera venom allergy is based on the medical story, in vivo skin tests and in vitro tests. Besides the acute allergic reaction treatment, in patients with severe allergic reactions there is indication to begin immunotherapy with hymenoptera venom. Immunotherapy is the most effective therapy in inducing allergen tolerance and in this way avoid allergic reactions in future stings; however, it can cause local reactions (50%) and systemic reactions (2-20%). These adverse effects are usually prevented by administering a pre-treatment (antihistaminic, corticoid, etc). In some patients, despite the pre-treatment, the effective dose cannot be reached – in those cases the benefits and risks of immunotherapy must be balanced. Recently, omalizumab has been used off-label as an inducer of tolerance to allergen immunotherapy although a specific protocol does not yet exist and the results found in literature are sparse and inconclusive.*

*In the present paper a case of bee venom allergy under rash scheme immunotherapy which was suspended due to systemic reaction is presented. A single dose of omalizumab was administered 8 days prior to a second try at a rush scheme immunotherapy, again without success. Then, a cycle of biweekly administrations of omalizumab was carried out during 2 months followed by immunotherapy with hymenoptera venom (8 days after the last administration) and this time it was tolerated. The scheme was continued with monthly immunotherapy preceded by anti-IgE drug (8 days before) with tolerance in all subsequent administrations.*

**Key-words:** *hymenoptera venom allergy; immunotherapy; anti-IgE; omalizumab*

*The present document expresses the author's opinion and not FML's.*

# Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Índice de Quadros	6
Abreviaturas	7
Introdução	8
<i>Revisão Bibliográfica</i>	9
Epidemiologia	9
Apresentação Clínica	10
Reações Alérgicas Locais	10
Reações Alérgicas Sistémicas	11
Reações raras não alérgicas	12
Sensibilização e História Natural da Doença	13
Diagnóstico	13
Anamnese	13
Testes Cutâneos	14
Testes in vitro	14
Determinação de IgE específica para VH	14
Teste de ativação de basófilos (BAT)	15
Determinação de IgG específica para VH	15
Tryptase sérica	15
Dupla sensibilização ou reação cruzada	16
Tratamento	17
Evicção de exposição ao alérgénio	17
Tratamento da reação alérgica aguda	18
Reação Local Extensa	18
Anafilaxia	18
Imunoterapia com veneno de himenópteros (ITVH)	19
Indicações para início de Imunoterapia	20
Escolha do alérgénio a administrar e do protocolo de tratamento	21
Segurança e Reações adversas	21

Terapêutica anti-IgE (Omalizumab)	22
Caso Clínico	26
Identificação do doente	26
Motivo de consulta	26
História da Doença Atual (HDA)	26
Antecedentes Pessoais	28
História Social/Comportamental	29
Antecedentes Familiares	29
Revisão de Sistemas	30
Exame Objetivo	32
Resumo	36
Hipóteses de Diagnóstico	37
Requisição de exames complementares de diagnóstico	38
Resultados dos exames complementares de diagnóstico	39
Determinação de IgE específicas	39
Tryptase sérica	39
Teste cutâneos	39
Discussão	40
Prognóstico	43
Agradecimentos	44
Bibliografia	45



## Índice de Quadros e Figuras

Figura 1- Taxonomia dos himenópteros, adaptado de Ludman e Boyle (dados de Tan and Campbell e Krishna et al). <sup>3</sup>	9
Quadro 1- Classificação de Muller para reações alérgicas sistémicas <sup>17</sup>	12
Quadro2- Manifestações raras não-alérgicas atribuídas a picadas de himenópteros (adaptado de BSACI venom allergy guidelines) <sup>13</sup>	12
Quadro 3- Algoritmo de diagnóstico AVH <sup>42</sup>	17
Quadro 4- Indicações absolutas para prescrição de adrenalina auto-injetável segundo a EAACI <sup>45</sup>	19
Quadro 5- Patologias de uso off-label do omalizumab <sup>65</sup>	23

## Abreviaturas

AVH – Alergia ao veneno de himenópteros

BSACI – *British Society for Allergy and Clinical Immunology*

EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

HDA – História da Doença Atual

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

ITVH – Imunoterapia com veneno de himenópteros

SNC – Sistema Nervoso Central

sIgE – Imunoglobulina E específica

UMA – Unidades Maço Ano

VH – Veneno de himenópteros

# Introdução

A perspetiva da elaboração do trabalho final de mestrado no curso de Medicina deixa-nos mais atentos relativamente a temas que nos despertaram a atenção quando abordados ao longo do curso. Para mim, apresentou-se como uma oportunidade para a pesquisa, análise e aprendizagem acerca de uma patologia sobre a qual não sabia o suficiente, ao mesmo tempo que me revelou as (quase) infinitas possibilidades das novas terapêuticas que podem ser utilizadas com as mais diversas aplicações.

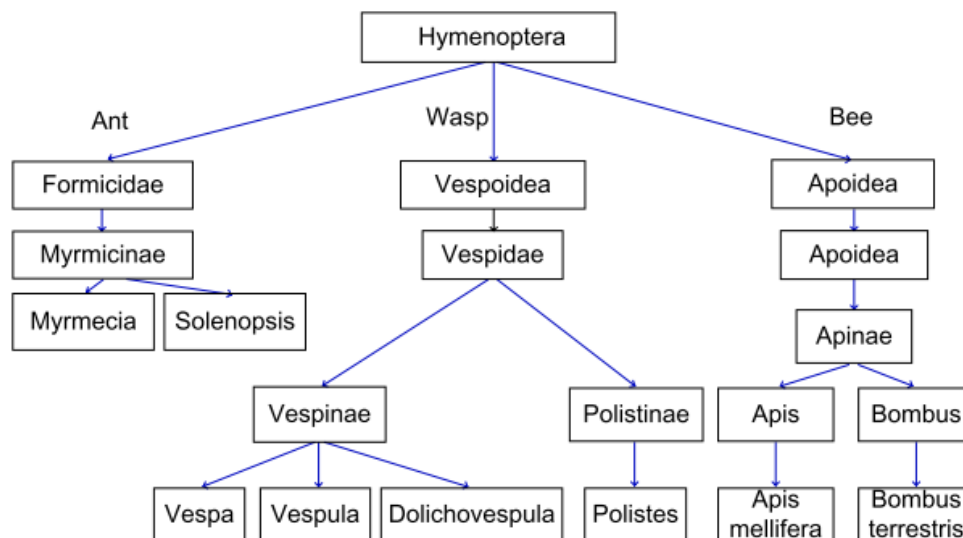
O caso clínico que descrevo neste trabalho tem um interesse académico acrescido pela sua singularidade. De facto, o tema da AVH é um tema rico, com vasta informação disponível acerca da sua apresentação clínica, história natural e métodos diagnósticos. É, no entanto, na área da terapêutica que existem mais inovações. Num encontro entre a terapêutica já consolidada como eficaz e com indicação clínica inequívoca (neste caso a imunoterapia) e novas terapêuticas ainda em fase inicial (como o omalizumab), a AVH apresenta-se, nalguns casos, como um verdadeiro desafio médico.

Início o trabalho com uma revisão e análise da informação encontrada acerca de AVH, tentando resumir de forma pertinente os conhecimentos necessários à interpretação do caso escolhido. Seguidamente são apresentados os dados do caso clínico, sobre a forma de História Clínica. Por fim, são discutidas as particularidades do caso, fazendo uma ponte entre os conhecimentos teóricos e a aplicabilidade prática dos mesmos.

## Revisão Bibliográfica

A AVH consiste no aparecimento de reações alérgicas locais ou sistêmicas após a picada de himenóptero. Entre as espécies que fazem parte da ordem dos himenópteros incluem-se as vespas, vespulas, polistes, abelhas e formiga do fogo, como se pode ver na árvore taxonómica (Figura 1). Na Europa, as espécies com manifestações clínicas relevantes são as abelhas (*Apis spp.*), as vespas (*Vespula spp.*) e nos países mediterrânicos as vespas-do-papel (*Polistes spp.*).<sup>1</sup>

Figura 1- Taxonomia dos himenópteros, adaptado de Ludman e Boyle (dados de Tan and Campbell e Krishna et al).<sup>2</sup>



## Epidemiologia

Os dados relativamente à incidência das picadas de himenópteros são escassos, no entanto, estudos realizados em Itália, França e Turquia permitem-nos inferir que, em países com clima moderado, cerca de metade dos indivíduos são picados por um himenóptero pelo menos uma vez nos primeiros 20 anos de vida. Um indivíduo adulto tem aproximadamente 100% de probabilidade de já ter sido picado pelo menos uma vez.<sup>3-6</sup>

A picada de himenóptero provoca uma reação local auto-limitada na maioria dos indivíduos; no entanto, uma percentagem dos expostos ao veneno destes insetos

encontra-se sensibilizada ao mesmo. Estima-se que entre 9,3% e 28,7% da população adulta esteja sensibilizada ao VH, o que pode originar reações alérgicas aquando da picada.<sup>6</sup>

A probabilidade de um indivíduo de uma determinada população estar sensibilizado para o VH relaciona-se com vários aspetos dessa população. Em primeiro lugar, a prevalência de sensibilização é mais alta em populações mais expostas ao VH (nomeadamente países em que estes insetos são mais frequentes<sup>7</sup> e indivíduos cuja profissão ou *hobbies* determinem maior convívio com os mesmos – por exemplo, agricultores e apicultores<sup>8</sup>). Esta relação pode justificar-se pelo facto de o intervalo entre picadas ser um fator chave para o desenvolvimento de sensibilização - intervalos curtos entre picadas e maior número de picadas associam-se a maior frequência de sensibilização. Se o indivíduo não estiver exposto a picadas durante vários anos a sensibilização geralmente diminui.<sup>6</sup> à medida que o intervalo de tempo entre picadas aumenta o risco de reação sistémica diminui, estimando-se que após 10 anos esse risco se localize entre os 20-30%. Por outro lado, a ocorrência de um elevado número de picadas poderá induzir tolerância às mesmas – 45% dos apicultores picados <25 vezes durante um ano tiveram uma reação alérgica comparativamente com nenhum dos apicultores picado >200 vezes por ano.<sup>9</sup>

Um estudo em larga escala mostrou que não existe uma correlação significativa entre a presença de atopia e a ocorrência de sensibilização ao veneno de himenópteros.<sup>10</sup>

Em resumo, fatores ambientais (frequência das picadas), fatores genéticos e a idade são fatores determinantes na prevalência da sensibilização e do aparecimento de reações alérgicas.

## **Apresentação Clínica**

A picada de himenóptero pode causar uma reação local, local exuberante, sistémica ou reação tóxica.

### **Reações Alérgicas Locais**

A picada de himenóptero pode causar uma reação local que se caracteriza por edema, rubor, calor e dor. A lesão tem geralmente um diâmetro inferior a 10

centímetros e resolve em 24 horas.<sup>1</sup> Quando estes parâmetros são excedidos considera-se que estamos na presença de uma reação local exuberante, presumivelmente causada por uma reação alérgica (mas não necessariamente mediada por IgE). A evolução de uma reação local extensa para uma reação sistêmica é rara (5-15%)<sup>11-13</sup> e a ocorrência de uma reação local exuberante não aumenta a probabilidade de ocorrência de uma reação sistêmica numa picada futura<sup>14</sup>.

Em casos concretos, as reações locais podem determinar risco de vida, nomeadamente quando cursam com comprometimento da via aérea.<sup>1</sup>

### **Reações Alérgicas Sistêmicas**

As reações sistêmicas ou generalizadas são todas aquelas que se estendem além do local da picada.<sup>1</sup> Geralmente estabelecem-se minutos após a picada<sup>15</sup>, mas num grupo de doentes (aproximadamente 1 em cada 20) pode ocorrer uma reação anafilática bifásica, que geralmente aparece nas primeiras 8 horas após a exposição ao antígeno mas pode ocorrer até 24 a 72 horas depois<sup>16</sup>. A reação bifásica caracteriza-se por uma inicial reversão dos sintomas com recorrência dos mesmos e levanta a questão da duração do período de observação em pacientes com reação anafilática.<sup>17</sup>

A gravidade da reação pode avaliar-se tendo em conta as manifestações clínicas, tal como proposto por Müller (quadro 1) variando desde a urticária até à anafilaxia, por vezes com paragem cardio-respiratória.<sup>1</sup> As causas de morte mais frequentes em consequência de reação anafilática são o compromisso da via aérea e o colapso cardiovascular<sup>18</sup>. Doentes com história de asma, doença cardiovascular, mastocitose ou que estejam sob terapêutica com beta-bloqueantes têm maior risco de reação sistêmica grave.<sup>1,16</sup>

Quadro 1- Classificação de Muller para reações alérgicas sistêmicas<sup>19</sup>

Grau	Sintomas
I	Urticária generalizada, edema periorbitário, prurido, mal-estar, ansiedade
II	Qualquer dos anteriores e dois ou mais dos seguintes: Angioedema, aperto no peito ou garganta, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tonturas
III	Qualquer dos anteriores e dois ou mais dos seguintes: Dispneia, pieira, estridor, disfagia, disartria, rouquidão, cansaço, confusão, sensação de morte iminente
IV	Qualquer dos anteriores e dois ou mais dos seguintes: Hipotensão, choque, perda de consciência, incontinência, cianose

### Reações raras

Diversas manifestações não alérgicas raras podem ocorrer quando o indivíduo é exposto a múltiplas picadas simultaneamente, tais como hemólise, nefropatia, coagulopatia e sintomas neurológicos. Não existe evidência científica do mecanismo fisiopatológico associado a estas manifestações, no entanto é provável que não seja IgE mediado e dessa forma a imunoterapia não está indicada (quadro 2).

Quadro 2- Manifestações raras não-alérgicas atribuídas a picadas de himenópteros (adaptado de BSACI venom allergy guidelines)<sup>15</sup>

Local	Manifestações
SNC	Encefalopatia aguda disseminada  Síndrome <i>Guillain Barré</i> <i>Miastenia Gravis</i>
Hematológico	Púrpura Trombocitopénica Púrpura <i>Henoch-Schonlein</i> Hemólise Defeitos de coagulação
Músculo	Rabdomiólise (com falência renal aguda)
Rim	Síndrome Nefrótico Falência renal aguda (nefrite intersticial)
Vias aéreas	Hemorragia alveolar
Olho	Danos na córnea e cataratas (picada direta)

## Sensibilização e História Natural da Doença

A AVH ocorre em indivíduos que se encontram sensibilizados no entanto, nem todos os indivíduos sensibilizados terão uma reação alérgica numa picada futura e a gravidade da reação é muito variável<sup>17</sup>. A avaliação de presença ou não de sensibilização pode ser feita através de testes *in vivo* com testes cutâneos em picada e intradérmicos e testes *in vitro*, nomeadamente a quantificação de IgE específica, no entanto, não existe uma correlação entre os níveis de IgE específica e a gravidade de uma eventual reação<sup>15</sup>.

Por outro lado, doentes com história de reação sistémica a picada de himenóptero têm um risco elevado de reação sistémica numa picada futura (entre 40% e 60%<sup>20</sup>) ou reação local exuberante (entre 5% e 15%<sup>21</sup>).

Quanto menor o intervalo entre picadas, maior a probabilidade de ocorrência de nova reação alérgica. Pensa-se que a ausência de picadas durante vários anos se associe ao desaparecimento da sensibilização na maioria dos indivíduos<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

O estabelecimento de um correto diagnóstico é fundamental num doente suspeito de reação alérgica à picada de himenóptero tem como objetivo determinar: 1) tipo de reação, 2) inseto responsável e 3) mecanismo fisiopatológico envolvido desta forma permitindo otimizar o seguimento e terapêutica do indivíduo em questão.<sup>1</sup>

O diagnóstico baseia-se principalmente na história clínica, testes cutâneos e/ou testes *in vitro*, como o doseamento de IgE específicas<sup>22</sup>. Menos frequentemente poderá realizar-se o teste de ativação de basófilos (teste *in vitro* usado principalmente em contexto de investigação<sup>15</sup>) e testes de provocação (que na Europa não se realizam porque são pouco seguros<sup>1</sup>).

## Anamnese

Deve elaborar-se uma história clínica rigorosa, incluindo perguntas sobre reações prévias e classificando essas mesmas reações tendo em conta o Quadro 1 (ver Apresentação Clínica)<sup>23</sup>; outras reações alérgicas (alimentares, a fármacos,



entre outras) devem também ser documentadas. É necessário tentar contabilizar o número de picadas e quando ocorreram.

Outra informação importante é a presença de fatores de risco para ocorrência de picadas, nomeadamente ser apicultor ou familiar de um apicultor, viver perto de um apiário, ter profissão de risco (vendedor de fruta ou flores, agricultor, bombeiro) ou passar muito tempo ao ar livre<sup>24</sup>.

Na história clínica é importante detalhar onde o doente se encontrava e em circunstâncias foi picado; tentar identificar o inseto e questionar em que estação do ano ocorreu a picada<sup>23</sup>.

Para além da observação do doente, deve pesquisar-se a presença de ferrão na pele (que permite confirmar uma picada de abelha).

A mastocitose é uma patologia rara que constitui um fator de risco para anafilaxia grave após picada de himenóptero e cujos sintomas são principalmente causados pela libertação crónica excessiva de mediadores dos mastócitos, e as manifestações mais comuns são as cutâneas – presentes em cerca de 100% das crianças e 85% dos adultos<sup>25</sup>. Deve ter-se em conta que as lesões podem ser discretas e difíceis de identificar.<sup>1</sup>

### **Testes Cutâneos**

Os testes realizam-se com extrato de veneno puro para as três espécies existentes (vespa, abelha e polistes) em picada e intradérmicos.

Os testes cutâneos em picada consistem na colocação do extrato de veneno com concentrações entre 0,0, e 100 µg/ml com leitura imediata aos 15 minutos <sup>23,26</sup>.

Independentemente da positividade dos testes em picada devem realizar-se sempre os testes intradérmicos para avaliar a sensibilidade do doente. Nos testes intradérmicos é injetado 0,02 a 0,03 mL de extrato de veneno com concentrações entre os 0,01 e os 1µg/ml no antebraço do doente<sup>9</sup>. Os testes cutâneos têm uma elevada sensibilidade (cerca de 90%) sendo considerado por alguns autores o *gold standard* para diagnóstico da alergia a himenópteros<sup>26</sup>.

### **Testes *in vitro***

#### *Determinação de IgE específica para VH*

Os testes *in vivo* e *in vitro* não devem ser realizados imediatamente após a reação alérgica para evitar os falsos negativos que ocorrem durante o período

refratário, devem ser realizados entre 4 e 6 semanas após a reação<sup>27</sup>. Na verdade, pensa-se que a concentração de IgE específicas atinge o seu pico cerca de 6 meses após a picada, sendo que nesta altura cerca de 96% dos indivíduos com AVH terá um resultado positivo<sup>28</sup>.

É relevante enfatizar que, ao contrário do que acontece com alergias alimentares, os níveis de IgE não se correlacionam com a gravidade das manifestações da alergia<sup>33-35</sup>.

#### *Teste de ativação de basófilos (BAT)*

O teste de ativação de basófilos é realizado através de citometria de fluxo, o que permite a avaliação das células no seu meio natural, sem aditivos que possam afetar a atividade dos basófilos e assim influenciar o resultado da análise. Os basófilos estimulados *in vitro* pelo alergénio têm capacidade para alterar o seu fenótipo, expressando à sua superfície proteínas específicas, marcadoras do seu estado de ativação. Há dois tipos de proteínas relevantes para o diagnóstico de AVH – CD63 e CD203c. Assim sendo, as concentrações destes marcadores são medidas após incubação com diversas concentrações de veneno<sup>29</sup>.

A sensibilidade do BAT varia entre 77% e 100% e a sua especificidade varia entre 70% e 100%<sup>30</sup>. Este teste tem especial importância quando interpretado em conjunto com outros testes aqui discutidos, ou quando existe forte suspeita clínica mas os restantes testes tiveram resultados negativos. O BAT pode também ser usado para monitorizar a resposta a imunoterapia<sup>24</sup>, contudo não é utilizado por rotina na prática clínica.

#### *Determinação de IgG específica para VH*

Os níveis de imunoglobulina G (IgG) refletem a exposição do indivíduo ao alergénio e não se relacionam com a ocorrência ou não de reação alérgica. A quantificação de IgG específica pode ser útil para estimar o número de picadas a que determinado indivíduo esteve exposto (por exemplo, no caso de um apicultor, avaliar o número de picadas a que estará exposto anualmente e há quanto tempo)<sup>31</sup>. Tirando esta indicação específica, a quantificação de anticorpos IgG específicos para alergénios não está recomendada no diagnóstico da alergia a himenópteros<sup>9</sup>.

#### *Triptase sérica*

A concentração sérica de triptase é útil no diagnóstico diferencial em fase aguda quando há suspeita de reação anafilática. Níveis elevados relacionam-se com

reações anafiláticas muito graves<sup>32,33</sup> e níveis séricos basais elevados são um fator de risco para reações sistêmicas durante a administração de vacina com veneno de himenópteros..

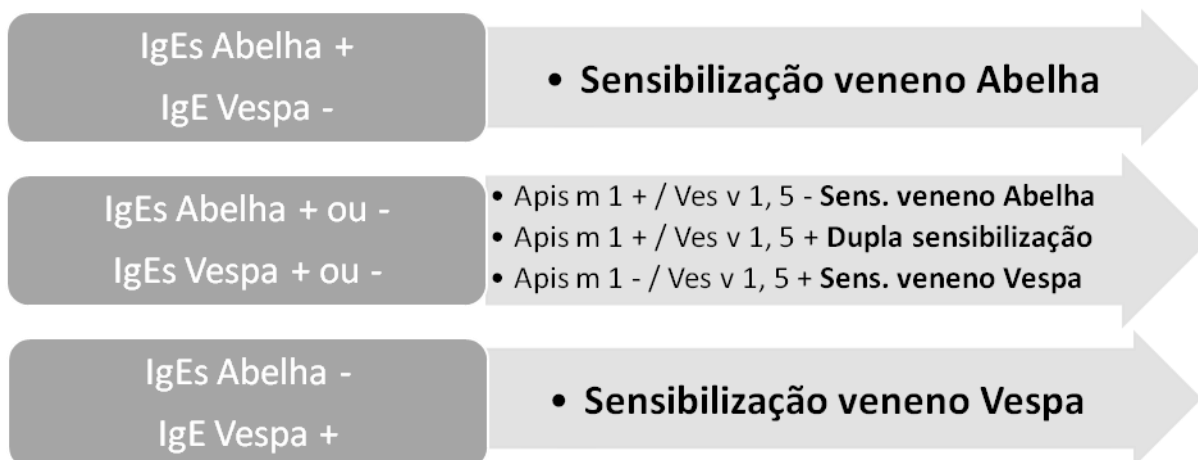
### **Dupla sensibilização ou reação cruzada**

Frequentemente ocorre dupla positividade nos testes diagnósticos para veneno de abelha e vespa (em até 50% dos indivíduos com alergia a himenópteros)<sup>22</sup>. Tal pode ocorrer por duas razões: ou existe de facto sensibilização dupla, ou seja, o indivíduo está sensibilizado aos dois venenos (vespa e abelha) ou trata-se de reatividade cruzada entre os dois venenos<sup>34</sup>. Este assunto é especialmente importante para doentes em que se considera iniciar imunoterapia, pois é fundamental determinar para qual dos alergénios o indivíduo deve ser dessensibilizado, ou se deve ser dessensibilizado para ambos<sup>35</sup>.

A introdução dos testes com alergénios recombinantes permite uma maior especificidade comparativamente aos alergénios isolados diretamente dos venenos dos insetos<sup>24</sup>.

As hialuronidasas comuns aos venenos (*Api m 2*, *Ves v 2* e *Pol d 2*) são as responsáveis pelos fenómenos de reação cruzada. No entanto existem alergénios mais específicos: o alergénio *Api m 1* tem reconhecido valor diagnóstico na alergia ao veneno de abelha; os alergénios *Ves v 1* e *Ves v 5* têm reconhecido valor diagnóstico na alergia ao veneno de vespa. Assim, a distinção entre dupla sensibilização e reatividade cruzada pode ser feita interpretando os resultados de um painel de alergénios, como esquematizado no quadro 3<sup>36</sup>.

Quadro 3 - Algoritmo de diagnóstico AVH<sup>36</sup>



## Tratamento

O tratamento da AVH baseia-se fundamentalmente em três parâmetros: evicção de exposição ao alérgeno, tratamento da reação aguda e imunoterapia com o alérgeno<sup>26</sup>.

### Evicção de exposição ao alérgeno

Como em qualquer alergia, uma das medidas recomendadas é a evicção do alérgeno, ou seja, a diminuição da probabilidade de ocorrência de uma picada por um himenóptero.

Existem algumas recomendações que podem ajudar a diminuir o número de picadas, especialmente nos indivíduos mais vulneráveis, como é o caso dos agricultores e apicultores:

1. Não expor os braços e pernas quando em atividades ao ar livre (usar calças e camisolas de manga comprida);
2. Usar roupas com cores claras e textura macia;
3. Usar luvas quando se apanha fruta ou flores;
4. Não consumir alimentos doces (frutas, doces, bebidas com açúcar) quando em atividades ao ar livre;
5. Ter cuidados especiais quando houver proximidade (menos de 10 metros) a um ninho de himenópteros:
  - a. Usar roupas protetoras adequadas, com luvas e rede;
  - b. Evitar abanar o ninho;

c. Evitar movimentos bruscos.

Em caso de picada, o indivíduo deve imediatamente remover o ferrão (no caso de picada de abelha) se este ainda estiver no local e deve tapar o local da picada para evitar a libertação de feromonas que poderão atrair outros insetos e predispor à ocorrência de mais picadas<sup>37</sup>.

Apesar de estas recomendações serem úteis e deverem ser enfatizadas junto dos doentes, a verdade é que a evicção total da picada de um himenóptero não é eficaz e não existe nenhum tratamento farmacológico preventivo disponível, pelo que os doentes devem ser informados de como devem reagir caso surja reação alérgica<sup>22</sup>.

### **Tratamento das reações alérgicas**

#### *Reação Local Exuberante*

A reação local exuberante, tal como definida anteriormente como uma reação com diâmetro superior a 10 cm, ocorre geralmente várias horas após a picada, atinge o seu pico máximo após um a dois dias e resolve em três a dez dias. As reações locais exuberantes podem cursar com edema extenso causando significativa morbidade<sup>44</sup>.

Os doentes devem ser instruídos para remover o ferrão (no caso de picada de abelha) imediatamente após a picada e aplicar um corticosteroide tópico de elevada potência. Devem depois arrefecer a zona com compressas frias ou gelo para reduzir o edema. Recomenda-se a toma de anti-histamínico e corticosteroide oral durante 2 a 3 dias<sup>38</sup>.

#### *Anafilaxia*

Segundo a Academia Europeia da Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), a intervenção de primeira linha no caso de ocorrência de anafilaxia é a administração de adrenalina<sup>39</sup>. A adrenalina exerce o seu efeito nos recetores  $\alpha 1$  causando vasoconstrição e revertendo dessa forma a hipotensão e edema das mucosas; por outro lado, atua a nível dos recetores  $\beta 2$  revertendo a broncoconstrição e reduzindo a libertação de mediadores inflamatórios<sup>40</sup>. A sua ação é potencialmente *life-saving* e deve portanto ser administrada a todos os doentes com anafilaxia e a todos aqueles que apresentem manifestações clínicas que tornem provável a evolução

para esse quadro<sup>41,42</sup>. Não existem contra-indicações absolutas ao tratamento com adrenalina nos casos de anafilaxia pois os seus benefícios superam os riscos<sup>43</sup>.

A oxigenioterapia, a administração de fluídos e a inalação de agonistas  $\beta_2$  de curta ação são intervenções de segunda linha que podem ser úteis.

Os anti-histamínicos e corticóides são terapêuticas de terceira linha e podem ser administrados após as intervenções já descritas. Os anti-histamínicos sistêmicos têm eficácia na diminuição dos sintomas cutâneos e os corticosteroides sistêmicos têm utilidade na prevenção de sintomas anafiláticos tardios (especialmente em indivíduos asmáticos) e também na prevenção de reações anafiláticas bifásicas<sup>39</sup>.

Os indivíduos em risco de vir a sofrer uma reação anafilática causada por uma picada de himenóptero devem ser instruídos de como proceder em caso de picada. Caso se trate de uma criança, os pais ou cuidadores devem ser ensinados e a escola informada. Os doentes devem ter consigo um plano de tratamento com as instruções apropriadas de como devem usar o dispositivo de auto-administração de adrenalina, os anti-histamínicos e os corticoides<sup>15</sup>.

A EAACI prevê seis indicações absolutas para a prescrição de dispositivo de auto-administração de adrenalina auto-injetável que podem ser consultadas no quadro 4<sup>39</sup>. A adrenalina deve ser administrada por via intramuscular na face lateral da coxa.

*Quadro 4 - Indicações absolutas para prescrição de adrenalina auto-injetável segundo a EAACI<sup>39</sup>*

Reação anafilática prévia causada por alimento, látex ou aeroalergénio
Reação anafilática prévia induzida pelo exercício
Reação anafilática idiopática
Coexistência de alergia alimentar e asma moderada ou grave
Alergia a veneno com reação sistémica (que não estejam sob imunoterapia)
Alergia a veneno com mastócitose ou níveis basais de triptase elevados (mesmo que sob imunoterapia)

### **Imunoterapia com veneno de himenópteros (ITVH)**

Apesar de estar bem documentado que a tolerância às picadas de insetos pode ser atingida com ITVH, o mecanismo envolvido não é claro<sup>44</sup>. Estudos

demonstraram que há vários mecanismos envolvidos neste fenómeno, nomeadamente:

1. Aumento de anticorpos IgG (particularmente da classe IgG4) que bloqueiam os alérgenos;
2. Produção de células T CD8+ moduladoras de IgE;
3. Diminuição da libertação de mediadores<sup>45-49</sup>.

O mecanismo pelo qual a dominância de atividade das células T é alterada do tipo Th2 para o tipo Th1 é controverso<sup>50-52</sup>. As células T reguladoras (Treg) também desempenham um importante papel pois aumentam o tropismo das células para os nódulos linfáticos regionais e assim ajudam na modulação da resposta das células T efetoras através da produção de IL-10 e da prevenção de produção excessiva de citocinas inflamatórias como IFN- $\gamma$ .

#### *Indicações para início de Imunoterapia*

De acordo com as orientações da EAACI, a imunoterapia é recomendada para os doentes com história de reações sistémicas moderadas a graves. No caso de reações ligeiras, limitadas à pele, a imunoterapia pode ser considerada mas não é obrigatória<sup>44</sup>. As exceções são os doentes com fatores de risco individuais para ocorrência de reação anafilática grave e os doentes cujas reações afetam a qualidade de vida – nestes casos deve administrar-se imunoterapia também nas reações sistémicas ligeiras<sup>37</sup>. A indicação para imunoterapia em doentes com reações locais exuberantes é controversa, mas poderá ser admitida em indivíduos cuja qualidade de vida é afetada por esses episódios<sup>53</sup>.

Existem alguns fatores que devem ser tidos em conta quando se pondera iniciar imunoterapia, nomeadamente:

1. As co-morbilidades do doente devem ser tratadas antes do início da imunoterapia;
2. Os fármacos como os  $\beta$ -bloqueantes e os inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser substituídos, sempre que possível;
3. Atividades que aumentem o risco de picada devem ser suspensas até que se atinja a dose de manutenção;
4. Atividades de apicultura devem ser suspensas até que se atinja a dose de manutenção;

5. Nos doentes de alto risco (idosos, história de reação grave anterior, mastocitose, uso de  $\beta$ -bloqueantes) um tratamento de longa duração ou duração indefinida deve ser considerado<sup>44</sup>.

#### *Escolha do alergénio a administrar e do protocolo de tratamento*

A imunoterapia deve ser efetuada com o veneno ao qual o doente é alérgico após a realização dos testes cutâneos e o doseamento das IgE específicas. Existem diversos protocolos para iniciar a ITVH, sendo que cada um deles atinge a dose de manutenção em diferentes intervalos de tempo: no caso do esquema clássico a duração é entre 8 e 15 semanas, no esquema *cluster* é de cerca de 6 semanas, no esquema *rush* é entre 4 e 7 dias e no protocolo *ultra-rush* é de algumas horas<sup>54</sup>. Os esquemas mais rápidos estão associados a um risco aumentado de reações sistémicas, no entanto, são seguros e permitem uma desensibilização mais rápida do doente.<sup>18,55</sup>

#### *Segurança e Reações adversas*

A imunoterapia está associada a potenciais efeitos adversos, especialmente em populações de alto risco. Estima-se que reações locais ou reações locais exuberantes ocorram em cerca de metade dos doentes submetidos a este tratamento; entre 2-20% dos indivíduos apresentam uma reação alérgica sistémica durante o tratamento, mas na maioria dos casos não é necessário administrar adrenalina<sup>18</sup>. Algumas características aumentam a probabilidade de ocorrência de reação alérgica sistémica durante a imunoterapia, nomeadamente o sexo feminino, alergia a veneno de abelha, triptase sérica basal elevada e esquemas mais rápidos (esquema *rush* e *ultra-rush*)<sup>28,56</sup>.

No caso de aparecimento de uma reação local (endurecimento, prurido ou edema no local da administração da vacina injetável) deve ser aplicado gelo e corticoterapia tópica. Caso ocorra reação sistémica deve iniciar-se de imediato tratamento de acordo com o seguinte protocolo, descrito pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica<sup>55</sup>:

1. Colocar garrote acima do local da administração da vacina;
2. Administrar adrenalina intramuscular a 1/1000:
  - a. Adultos: 0,3 a 0,5 cc;



- b. Crianças: 0,01mg/kg/dose até um máximo de 0,3 cc (se pré - puberdade e menos de 40kg);
  - c. Esta dose pode ser repetida a intervalos de 5 a 15 minutos se necessário, até um total de 3 vezes.
3. Anti-histamínico intramuscular (ex. clemastina 2mg em adultos ou 0,025mg/kg/dose em crianças (pode ser administrada por via endovenosa), ou hidroxizina 100mg em adultos ou 1mg/kg/dose em crianças administrada por via intramuscular);
  4. Oxigénio na dose de 6 a 8L/minuto com cateter nasal ou máscara;
  5. Estabelecer acesso venoso;
  6. Corticosteróide endovenoso (ex. metilprednisolona 125mg em adultos ou 1 a 2mg/kg em crianças, ou hidrocortisona 200mg em adultos ou 4mg/kg/dose em crianças), para tratamento de sintomas tardios que possam ocorrer. No caso de não ser possível estabelecer acesso venoso, administrar os corticosteróides por via oral ou intra-muscular;
  7. Soro endovenoso ou expansores de plasma, se necessário;
  8. Se broncospasmo (além das medidas anteriores): salbutamol inalado (aerossóis nebulizados ou pressurizados).

Quando ocorre reação alérgica sistémica causada por imunoterapia deve ponderar-se seriamente o risco/benefício dessa intervenção<sup>55</sup>. Existe bastante controvérsia a respeito da pertinência da administração de pré-tratamentos como forma de evitar as reações sistémicas causadas por imunoterapia<sup>57</sup>: alguns estudos revelaram que a administração de anti-histamínico antes do tratamento diminui a incidência dessas mesmas reações<sup>58</sup> e melhora a resposta à vacina; estão também descritos vários casos em que foi usado omalizumab com esse objetivo, como será descrito seguidamente.

### **Terapêutica anti-IgE (omalizumab)**

O omalizumab (Xolair®, Novartis, Basel, Switzerland) é uma anti-IgE constituída por um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado derivado de DNA recombinante. Este composto liga-se à IgE livre em circulação e assim evita a sua ligação ao recetor de alta afinidade de IgE, o que também causa uma *down-regulation* da expressão desses recetores nos mastócitos e basófilos e assim diminui

a ativação celular e a liberação de mediadores. As indicações formais para o uso de omalizumab são a asma brônquica alérgica grave não controlada com recurso aos corticoides inalados e a urticária crônica espontânea refratária aos anti-histamínicos, no entanto, nos últimos anos, a utilização *off-label* deste fármaco tem vindo a aumentar<sup>59</sup>. Um resumo das situações em que o omalizumab tem sido usado pode ser consultado no quadro 5.

*Quadro 5 - Patologias de uso off-label do omalizumab<sup>59</sup>*

Situação	Particularidades
Doenças respiratórias	Mulheres grávidas
	IgE total <30 ou >700 UI/ml
	Asma intrínseca
	Aspergilose broncopulmonar alérgica
	Rinite alérgica, rinosinusite crónica
	Pólipos nasais na Síndrome de <i>Churg-Strauss</i>
	Pneumonia eosinofílica, asma ocupacional
	Angioedema da laringe
Doenças dermatológicas	Dermatite atópica
	Doença de <i>Kimura</i>
	Síndrome hiper-IgE
	Urticária e angioedema de pressão
	Pênfigo bulhoso
	Urticária bulhosa
	Urticária ao calor e sol
	Angioedema recorrente idiopático
Imunoterapia	Terapêutica co-adjuvante
Alergia Alimentar	Alergia a amendoim, leite, ovo
	Esofagite eosinofílica
Anafilaxia	Mastocitose
	Anafilaxia induzida pelo exercício
Alergia Medicamentosa	Alergia a aspirina, látex, insulina e carboplatina
Doenças oculares	Conjuntivite vernal
Doenças do ouvido	Otite média eosinofílica

Têm sido publicados vários casos clínicos acerca do uso de omalizumab antes da administração de imunoterapia desde 2002. Esta sua utilização *off-label* tem vindo a reduzir significativamente o risco de reações adversas relacionadas com essa terapêutica, especialmente na imunoterapia subcutânea e com venenos<sup>60</sup>.

Relativamente ao uso de terapêutica anti-IgE como pré-tratamento em doentes sob imunoterapia com venenos não existe ainda um protocolo definido, as descrições do seu uso são escassas e os resultados são díspares.

J. Schulz relatou um caso em 2007 de um jovem de 15 anos que iniciou ITVH *ultra-rush* mas teve de ser suspensa após a administração de 10µg de veneno por ocorrência de sintomas cardiovasculares. Optou-se então pela administração de uma única dose de omalizumab, seguida de nova tentativa de esquema de imunoterapia passadas duas semanas, desta vez com sucesso. O doente cumpriu o protocolo atingindo a concentração de 100µg sem intercorrências. O autor conclui que uma única dose de omalizumab poderá ser eficaz na indução de tolerância à imunoterapia.<sup>61</sup>

V. S. Gomis relatou um caso, também em 2007, de um homem de 25 anos com indicação para imunoterapia para veneno de abelha; iniciou esquema clássico de ITVH mas foi suspenso após administração de 10µg de veneno por aparecimento de urticária e hipotensão. Foram feitas duas outras tentativas de esquema clássico de imunoterapia ao longo dos cinco anos seguintes, sempre sem tolerância. Optou-se então pela implementação de um esquema de omalizumab de uma toma mensal durante seis meses; duas semanas depois da última dose de omalizumab iniciou-se esquema de imunoterapia *ultra-rush*, que teve de ser novamente suspenso após administração de 10µg de veneno por aparecimento de eritema e hipotensão. O autor conclui que administração de omalizumab não previne a reação alérgica associada a imunoterapia em todos os pacientes<sup>62</sup>.

K. Kontou-Fili relatou um caso em 2008 de um homem de 45 anos que sofria de mastocitose sistémica e tinha indicação para ser submetido a imunoterapia para veneno de abelha; iniciou um esquema *rush* adaptado sob terapêutica com agonistas H1 e H2, com ocorrência de reações alérgicas ligeiras a moderadas em quase todas as sessões. Optou-se então pela suspensão de agonistas H1 e H2 e implementação de um esquema de administração de omalizumab uma semana antes do tratamento de imunoterapia (o intervalo entre omalizumab e imunoterapia foi sendo progressivamente diminuído até chegar a 1 hora). O doente tolerou a dose de manutenção de 100µg sem intercorrências. O autor conclui que a administração de altas doses de omalizumab entre 7 dias a 1 hora antes de imunoterapia com veneno controla as reações adversas associadas a esse tratamento em doentes com mastocitose<sup>63</sup>.

K. Palgan relatou um caso em 2013 de uma mulher de 30 anos com antecedentes de atopia e asma e indicação para início de imunoterapia para veneno de vespa; iniciou um esquema *rush* sob terapêutica antihistamínica mas foi suspenso após administração de 8µg devido ao aparecimento de hipotensão, dispneia e angioedema. Optou-se então pela implementação de um esquema de administração de omalizumab no dia anterior ao tratamento de imunoterapia mensal, com tolerância do mesmo. O autor conclui que a administração de omalizumab como coadjuvante da imunoterapia a venenos é uma boa opção para doentes em risco de desenvolver anafilaxia<sup>64</sup>.

# Caso Clínico

História Clínica colhida a 24 de novembro de 2016.

## Identificação do doente

Nome completo: A. A. F.

Sexo: Masculino

Idade: 54 anos

Local de residência: Ramada, Odivelas

Estado civil: casado

## Motivo de consulta

Administração de omalizumab pré-imunoterapia.

## História da Doença Atual (HDA)

Doente do sexo masculino, 54 anos, apicultor nos tempos livres, aparentemente saudável até 2011, data em que sofre picada de himenóptero (não sabe especificar se abelha ou vespa) na região cervical que origina exuberante reação local com edema, rubor, calor e dor com cerca de 5 cm de diâmetro. Inicia concomitantemente sensação de dispneia alta. Os sintomas reverteram em menos de 24 horas, após terapêutica no serviço de urgência, que o doente não sabe especificar. Fez análises no serviço de urgência que se revelaram sugestivas de diagnóstico de alergia a himenópteros.

Em 2014 sofre nova picada de himenóptero, desta vez na mão direita; 10 minutos após a picada inicia queixas de rinorreia anterior, lacrimejo, rubor facial e irritação orofaríngea (sem dispneia), pelo que recorre ao serviço de urgência. Efetuou tratamento endovenoso que não sabe especificar com melhoria clínica em cerca de 60 minutos. Foram colhidas análises e foi prescrita “caneta” de adrenalina.

Efetua-se investigação alergológica, nomeadamente testes cutâneos intradérmicos e análise de IgE específica. O doente refere que os resultados destes exames foram compatíveis com alergia ao veneno de abelha.

Foi comunicada ao doente indicação para imunoterapia, que inicia em Junho 2015 em Hospital de Dia de Imunoalergologia. O doente fez pré-medicação com clemastina e montelucaste. Após a administração de 10 µg de veneno o protocolo

foi suspenso devido ao aparecimento de sintomas de obstrução nasal e sensação de aperto cervical. Houve melhoria do quadro mas cerca de 35 minutos após o aparecimento dos primeiros sintomas ocorreu agravamento da obstrução nasal.

O doente foi medicado em ambulatório com montelucaste e anti-histamínico diário. Cerca de 15 dias depois é feita segunda tentativa de tratamento sob pré-medicação com clemastina e montelucaste prolongada. Cerca de 30 minutos após a administração de 10 µg de veneno de abelha o doente inicia sintomas de calor e eritema da face e base do pescoço que regrediram cerca de 10 minutos após administração de terapêutica intra-venosa que não sabe especificar. É repetida a administração de veneno de abelha. Cerca de 15 minutos depois surge novamente calor e rubor faciais, desta vez acompanhados de sintomas respiratórios nomeadamente sensação de corpo-estranho na orofaringe e disfonia, com reversão completa do quadro passada uma hora após administração de terapêutica que não sabe especificar. O protocolo é interrompido.

É proposto ao doente um esquema de imunoterapia com pré-tratamento com omalizumab, que inicia em novembro de 2015, altura em é administrado omalizumab 8 dias antes de novo tratamento de imunoterapia. A ITVH teve de ser interrompida 90 minutos após administração de 100 µg de veneno de abelha por aparecimento de sensação de calor na face, eritema exuberante da face e palmas das mãos, obstrução nasal e tosse seca.

Entre 3 de dezembro de 2015 e 14 de janeiro de 2016 o doente fez omalizumab de duas em duas semanas (totalizando 4 administrações); 8 dias após última administração de omalizumab faz-se nova tentativa de protocolo ITVH com tolerância.

Desde então mantém vacina para veneno de abelha mensal com pré-tratamento de omalizumab (8 dias antes) com boa tolerância, sem reações locais ou sistémicas.

Não voltou a ser picado por abelha ou vespa.

## **Antecedentes Pessoais**

### Doenças Anteriores

- Cirurgia ortopédica aos 19 anos de idade;
- Pielonefrite com necessidade de 6 dias de internamento e administração de antibióticos aos 45 anos de idade.
- Nega HTA, diabetes, dislipidemia e tuberculose.

### Transfusões Sanguíneas

- Nega ter realizado transfusões sanguíneas.

### Vacinação

- Vacinas atualizadas segundo o Programa Nacional de Vacinação.

### Alergias

- *Vide* HDA.
- Nega atopia ou outras reações alérgicas.

### Terapêutica em ambulatório

- Montelukaste.
- Bilastina.

### Hábitos Tabágicos

- Fumador entre os 15 e os 45 anos, totalizando 30 UMAs.

### Hábitos Alcoólicos

- Ingere um a dois copos de vinho ao jantar.

### Alimentação

- Variada e equilibrada, sem restrições.

### Exercício Físico

- Ativo nas atividades da vida diária.

## **História Social/Comportamental**

**Profissão:** Polícia

**Hobby:** Apicultura

**Local de Nascimento:** Ramada, Lisboa

**Local de Residência:** Macedo de Cavaleiros, Lisboa

**Condições de Residência:** Vive numa casa com todas as condições básicas de saneamento

**Estado civil:** Casado

**Filhos:** 4 filhos

## **Antecedentes Familiares**

Filha de 7 anos com doença celíaca diagnosticada aos 12 meses.

Sem antecedentes de doença alérgica na família.



## **Revisão de Sistemas**

### **Geral**

Nega alterações do sono, cefaleias, arrepios, febre e suores noturnos.

### **Pele**

Nega lesões, pruridos e dermatoses exceto nas situações descritas na HDA.

### **Hematopoiético**

Nega anemia, tendência para hemorragias ou equimoses.

### **SNC**

Nega cefaleias, síncope, vertigens, diplopia, tremores, convulsões ou fraqueza muscular.

### **Olhos**

Nega alterações oftalmológicas, nomeadamente dor, lacrimejo ou edema.

### **Ouvidos**

Nega surdez, zumbidos, otorreia, otorragia e otorrquia.

### **Nariz, garganta e seios perinasais**

Nega epistaxis, corrimento nasal, sinusite, laringite, faringite, amigdalite ou rouquidão, exceto nas situações descritas na HDA.

### **Dentes**

Dentição completa, sem prótese. Nega cáries.

### **Pescoço**

Sem adenopatias, fístulas ou massas.

### **Respiratório**

Nega tosse, expectoração, pieira, hemoptises ou infeções respiratórias.

**Cardiovascular**

Nega hipertensão arterial, palpitações e episódios de perda de consciência.

**Gastrointestinal**

Nega obstipação, náuseas, vômitos, disfagia, dor abdominal, hemorróidas, diarreia, hematemeses ou flatulência.

**Urinário**

Nega disúria, hematúria, poliúria, incontinência ou infecções.

**Genital**

Nega corrimento uretral, lesões ou massas no pênis e testículos.

**Músculo-esquelético**

Nega dor, edema, calor, rubor, rigidez, deformações ou impotência funcional nas articulações.

Nega mialgias e diminuição da força muscular.

**Endócrino**

Nega intolerância ao frio/calor, alterações da voz, polifagia, polidipsia, sudação e irritabilidade.

**Psiquiátrico**

Nega insónias, depressão ou nervosismo.

## **Exame Objetivo**

### **Sinais Vitais**

Pressão Arterial: 131/83 mmHg (medida em posição sentada no membro superior esquerdo)

Frequência cardíaca: 75 bpm

SatO<sub>2</sub>: 98%

Temperatura: 36,8°C

Sem restrições à mobilidade, vígil, colaborante, orientado no tempo, no espaço e na pessoa.

### **Generalidades**

Bom estado geral. Idade aparente semelhante à idade real.

### **Pele**

Pele e mucosas coradas e hidratadas. Acianótico e anictérico. Sem diminuição do turgor cutâneo, textura habitual para o sexo e idade.

Sem sinais inflamatórios, exantemas, escoriações, manchas, eritemas, telangiectasias, petéquias, sufusões ou equimoses, nódulos, tumores ou pústulas.

Boa hidratação muco-cutânea.

Sem alterações da distribuição, quantidade ou coloração das faneras.

Unhas das mãos e pés sem alterações da coloração ou morfologia e sem sinais inflamatórios.

### **Adenopatias**

Sem adenopatias palpáveis.

### **Cabeça**

Normocéfala, sem massas ou tumefações evidentes. Linha de implementação do cabelo sem alterações. Quantidade, distribuição e coloração pilosas sem alterações.

Fácies inaracterística. Mímica facial mantida e simétrica. Linha de implantação

dos pavilhões auriculares sem alterações. Cílios e supracílios normalmente implantados.

Não apresenta lesões ou massas dolorosas.

### **Olhos**

Não realizado.

### **Ouvidos**

Não realizado.

### **Nariz, boca, garganta e seios nasais**

Não realizado.

### **Pescoço**

Sem alterações da cor, sinais inflamatórios ou lesões. Traqueia com posição central e simétrica. Ausência de adenopatias ou outras massas palpáveis. Glândulas salivares sem alterações do tamanho e indolores à palpação. Mobilidade ativa e passiva preservadas.

Ingurgitamento jugular ausente a 45°. Refluxo hepato-jugular não avaliado.

Ausência de sopros à auscultação carotídea.

### **Tórax**

Sem alterações, sem rede venosa ou sinais inflamatórios. Amplitude e duração dos tempos respiratórios sem alterações, respiração torácica e padrão respiratório eupneico, sem sinais de tiragem ou adejo nasal.

À palpação, tórax indolor, sem massas ou deformações, com elasticidade e expansibilidade mantidas, com transmissão inalterada das vibrações vocais.

Som claro pulmonar.

À auscultação pulmonar, realizada na posição sentada, deteta-se murmúrio vesicular normofonético, sem ruídos adventícios audíveis. Não foi feita a auscultação per-oral, da tosse ou da percussão.

À auscultação cardíaca, realizada com o doente na posição sentada, são audíveis primeiro e segundo sons (S1 e S2), normofonéticos, rítmicos e regulares, com

amplitude e timbre sem alterações em todos os focos. Sem sopros ou extra-sons audíveis.

### **Abdômen**

Abdômen globoso e não-distendido, simétrico. Não apresenta circulação colateral, estrias longitudinais, lesões ou sinais inflamatórios. Cicatriz umbilical centrada e normalmente deprimida, móvel, sem sinais inflamatórios, exsudados, protuberâncias ou granulações associadas. Distribuição pilosa de acordo com a idade e o sexo.

À auscultação, ruídos hidroaéreos presentes, com frequência e timbre normais; ausência de sopros vasculares (artérias aorta e renais).

O abdômen encontra-se mole e depressível à palpação superficial e profunda, sem organomegalias ou massas. Abdômen não doloroso e sem defesa. Sinal de onda líquida negativo.

À percussão não se deteta timpanismo ou macicez em locais não esperados.

### **Períneo**

Não foi efetuado exame perineal.

### **Extremidades**

Configuração de acordo com a idade e o sexo, simétricos, extremidades sem cianose periférica, fenómeno de *Raynaud*, ulcerações, sinais inflamatórios e de estase.

Sem varizes e com sinal de godet negativo.

À palpação, tônus muscular mantido.

Sensibilidade e auscultação não avaliados.

### **Sistema Osteo-articular**

Morfologia dos vários segmentos corporais normal, sem deformidades. Coluna vertebral não observada.

Sem alterações à mobilização passiva ou ativa dos vários segmentos corporais.

### **Sistema neurológico**

Discurso articulado, fluente, lógico e coerente. Sem alterações da memória.

Pares craneanos sem alterações.

Prova dedo-nariz e calcanhar Joelho sem alterações. Sem nistagmo.

Tónus muscular mantido. Sem atrofia ou assimetria muscular; força muscular grau 5 em todos os territórios; sem evidência de hemiparesias ou plegias.

Não se observam movimentos involuntários.

Sinal de *Lasègue* negativo.

Reflexos osteo-tendinosos e cutâneos mantidos e simétricos, sem hiperreflexia.

Sensibilidade mantida.

Marcha incaracterística. *Romberg* negativo.

## **Resumo**

Homem de 54 anos, aparentemente saudável, apicultor, apresenta em 2011 primeiro episódio caracterizado por exuberante reação local com edema, rubor, calor e dor da região cervical pós-picada de himenóptero. Em 2014 sofre nova picada, desta vez na mão direita que origina queixas de irritação orofaríngea sem dispneia, rinorreia anterior, lacrimejo e rubor facial com reversão do quadro 60 minutos após terapêutica administrada no SU.

Faz-se investigação alergológica com testes cutâneos e IgEs específicas, ambos compatíveis com alergia a veneno de abelha. O doente é então proposto para ITVH. Em junho de 2015 são feitas duas tentativas de ITVH mas ambas são interrompidas por aparecimento de sintomas.

Em novembro 2015 inicia esquema de imunoterapia com pré-tratamento com omalizumab. É-lhe administrado omalizumab e 8 dias depois ITVH, que é suspensa devido ao aparecimento de sintomas. Faz então dois meses de terapêutica com omalizumab isolado (administração de 15 em 15 dias) e 8 dias após última toma faz nova tentativa de imunoterapia que tolera. Continua esquema mensal de imunoterapia, com toma de omalizumab 8 dias antes, com tolerância de todas as administrações subsequentes.

### **Hipóteses de Diagnóstico**

1. Alergia a veneno de himenópteros
2. Reação anafilática a ITVH



### **Requisição de exames complementares de diagnóstico**

- Testes cutâneos para veneno de abelha e vespa
- Doseamento de IgE específicas para veneno de abelha e vespa
- Triptase sérica

## Resultados dos exames complementares de diagnóstico

### Determinação de IgE específicas

23/05/2011

sIgE	Resultado	Classe
Vespa	1,72 kUA/I	2
Abelha	>100 kUA/I	6

23/07/2014

Nome do Teste	Resultado	Classe
rApi m1 fosfolipase A2	7,34 kUA/I	3
rVes v5 Vespa	0,01 kUA/I	0
rPol d5 Polistes	0,01 kUA/I	0
Fosfolipase A1 vespa	0,02 kUA/I	0
Abelha	30,0 kUA/I	4
Vespa	0,35 kUA/I	0
Vespa do papel	0,24 kUA/I	0

### Triptase sérica

Data	Contexto	Valor	Valor Referência
19/07/2014	SU pós-picada	16,6 µg/L	<11,4 µg/L
19/03/2015	Basal	6,5 µg/L	<11,4 µg/L
25/06/2015	Protocolo ITVH	12,3 µg/L	<11,4 µg/L

### Teste cutâneos

02/09/2014

- Picada: positivo para 100 µg veneno abelha (0,7 cm de diâmetro)
- Intradérmicos: positivo para 0,1 µg veneno abelha (1 cm de diâmetro)

## Discussão

O caso clínico abordado, tendo em conta a anamnese e os resultados dos exames complementares de diagnóstico, descreve um caso de alergia a himenópteros, mais precisamente a veneno de abelha. O doente tem uma história sugestiva (reações anafiláticas na sequência de picada de himenóptero) e os resultados dos exames complementares de diagnóstico são também típicos desta patologia (testes cutâneos positivos para veneno de abelha e IgE específicas para veneno de abelha >100,00 kUA/L).

Neste doente é muito importante ter em conta o facto de ter como *hobby* a apicultura, o que significa que tem vindo a ser exposto a um grande número de picadas de abelhas ao longo dos anos, e por isso apresenta risco aumentado de sensibilização ao veneno desse himenóptero.

O tratamento a que o doente foi sujeito encontra-se em conformidade com a revisão bibliográfica. O doente tinha indicação para ser portador de dispositivo de auto-injeção de adrenalina de acordo com os critérios definidos pela EAACI e consequentemente foi-lhe prescrita essa terapêutica em SOS. A indicação para imunoterapia é também indiscutível pois, como já vimos, os doentes com diagnóstico de alergia a himenópteros beneficiam amplamente com esta intervenção, especialmente quando existe risco de ocorrência de novas picadas. No caso descrito, já que o doente é apicultor, existe um risco elevado de novas picadas logo a dessensibilização para o veneno de abelha é muito importante.

Foi então iniciada imunoterapia, no entanto teve de ser suspensa por duas vezes devido ao aparecimento de sintomas de reação alérgica, apesar de pré-tratamento com antihistamínicos e antileucotrienos - podemos concluir que estamos perante um caso de reação anafilática à ITVH. Desta forma, foi necessário avaliar os riscos e benefícios deste tratamento e, tendo em conta o grande risco que o doente tinha de ser novamente picado com possível ocorrência de reação anafilática grave, foram procuradas novas opções.

Uma abordagem inovadora e ainda não consensual nesta área é a administração de omalizumab previamente à administração de ITVH. Como vimos, existem relatos em que o omalizumab foi eficaz como indutor de tolerância à terapêutica com venenos e outros alergénios. De facto, na maioria dos casos

relatados na literatura acerca deste tema, os indivíduos em que ocorriam reações alérgicas aquando da administração de vacinas alergénicas deixaram de ter sintomas (reações adversas) quando fizeram terapêutica com omalizumab. Assim, considerou-se a utilização de omalizumab como pré-tratamento no caso deste doente.

A escolha da terapêutica com omalizumab neste caso tem, no entanto, algumas desvantagens. Em primeiro lugar, trata-se de uma utilização *off-label* do fármaco, o que a torna inevitavelmente menos segura e além disso, não existem garantias quanto à sua eficácia, pois não foram realizados estudos prospetivos e com controlo placebo que permitiriam tirar conclusões com significado estatístico. Por outro lado, a escolha da posologia a aplicar apresentava-se como um grande desafio, pois não existem esquemas e dosagens bem definidos para esta indicação terapêutica.

Optou-se por iniciar omalizumab devido à forte indicação terapêutica que o doente tinha para ITVH, inicialmente com um esquema de administração subcutânea de 300mg de omalizumab seguido de imunoterapia passados 8 dias (esquema semelhante ao usado no caso relatado em 2008 por K. Kontou-Fili). No entanto, esta abordagem não foi bem-sucedida pois a nova tentativa de dessensibilização teve de ser suspensa devido ao aparecimento de reação sistémica.

Começou então um esquema de administração isolada de omalizumab a cada 15 dias durante dois meses, seguida de nova tentativa de implementação do esquema de omalizumab como pré-tratamento de imunoterapia seguida, uma semana depois, de protocolo *ultra-rush* com veneno de abelha. Desta vez o tratamento foi eficaz e o doente tolerou os protocolos prescritos tendo atingindo a fase de manutenção sem intercorrências.

Conclui-se que o omalizumab constitui uma opção terapêutica para os casos de reação anafilática na indução ITVH. Após revisão da literatura verifica-se uma tendência evidente para o sucesso desta intervenção e um interesse crescente da comunidade científica na utilização de omalizumab na prevenção de reação anafilática em imunoterapia. O caso clínico aqui apresentado constitui um caso com *outcome* final positivo mas cujo sucesso inicial foi comprometido pela dificuldade de escolha do esquema adequado ao doente.

Existe ainda um caminho a percorrer para que o omalizumab seja amplamente usado como pré-tratamento em doentes com reação sistémica a ITVH, no entanto o seu potencial é inegável.

## **Prognóstico**

O doente cujo caso clínico foi apresentado tem um prognóstico favorável.

Como fator menos favorável temos o elevado risco de sofrer nova picada (por ser apicultor e contactar de perto com himenópteros).

Como fatores favoráveis temos o facto de ter sido possível cumprir o protocolo de ITVH, o que significa que o doente foi submetido com sucesso a um tratamento altamente eficaz na prevenção de reações de hipersensibilidade em futuras picadas.

## Agradecimentos

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Anabela Lopes, por toda a ajuda e orientação neste processo.

À Dra. Amélia Spínola pela dedicação e constante disponibilidade, que se revelaram essenciais para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais e irmã, pelo constante apoio e paciência.

## Bibliografia

1. Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):114-27-30. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07125.x.
2. Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy.* 2015:75-86.
3. Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, Özkuyumcu C, Şahin AA, Barış YI. Bee and Wasp Venom Allergy in Turkey. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 1997;78(4):408-412. doi:10.1016/S1081-1206(10)63203-6.
4. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy.* 1997;52(6):680-681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226070>.
5. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):331-334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527317>.
6. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Rev Fr d'allergologie d'immunologie Clin.* 1995;35(4):396-402. doi:10.1016/S0335-7457(05)80340-5.
7. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy.* 1995;50(10):800-805. doi:10.1111/j.1398-9995.1995.tb05052.x.
8. Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(3):332-340. doi:10.1016/0091-6749(84)90405-6.
9. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005;60(11):1339-1349. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x.
10. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(7):834-838. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00313.x.



11. Golden DBK. Practical Considerations in Venom Immunotherapy. 1997;(c):79-83.
12. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwitrovich KA, Valentine MD. An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. *J Pediatr.* 1982;100(4):546-551. doi:10.1016/S0022-3476(82)80750-6.
13. Mauriello PM, Barde SH, Geaorgitis JW, Reisman RE. Natural History of large local reaction from stinging insects. 1982.
14. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(2):179-185. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02169.x.
15. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1201-1220. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x.
16. Crawford BA. Rapid recognition and treatment. 2015;10(4):32-37.
17. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(10):1467-1476. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03324.x.
18. Pesek RD, Lockey RF. Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):1-7. doi:10.1097/ACI.0000000000000073.
19. Muller HL. Diagnosis and Treatment os Insect Sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-333.
20. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):439-447. doi:10.1016/j.jaci.2005.01.005.
21. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1069-1074. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00614.x.
22. Niedoszytko M, Bonadonna P, Elberink JNGO, Golden DBK. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):365-381.

- doi:10.1016/j.iac.2014.02.004.
23. Tankersley MS, Ledford DK. Stinging Insect Allergy: State of the Art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):315-322. doi:10.1016/j.jaip.2015.03.012.
  24. Matysiak J, Kokot ZJ, Breborowicz A. Hymenoptera venom allergy with special emphasis on honeybee (*Apis mellifera*) - current knowledge. *Alerg Astma Immunol.* 2011;16(4):163-171.
  25. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Actas dermo-sifiliográficas.* 2016;107(1):5-14. doi:10.1016/j.ad.2015.09.007.
  26. Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):323-329. doi:10.1097/ACI.0b013e32833bcf91.
  27. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: Time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120(2):166-168. doi:10.1159/000024235.
  28. Niedoszytko M, De Monchy J, Van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: Diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(9):1237-1245. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02118.x.
  29. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):625-636. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.025.
  30. Scherer K, Bircher AJ, Heijnen IA. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):343-350. doi:10.1097/ACI.0b013e32832dd1f5.
  31. Ewan PW, Deighton J, Wilson a B, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(8):647-660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8221268>.
  32. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: Relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(9):1216-1220. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01755.x.

33. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet*. 2001;357(9253):361-362. doi:10.1016/S0140-6736(00)03647-3.
34. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):588-600. doi:10.1016/S0091-6749(96)70093-3.
35. Hamilton RG, Wisenauer JA, Golden DBK, Valentine MD, Adkinson NF. Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):651-659. doi:10.1016/0091-6749(93)90007-3.
36. Spínola Santos A, Pedro E, Ferreira MB, Costa C, Delgado L, Santos MC. Curso de alérgenos e imunoterapia – Abordagem molecular. *Rev Port Imunoalergologia*. 2014;22(4):291-301.
37. Rueff F, Chatelain R, Przybilla B. Management of occupational Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):69-74. doi:10.1097/ACI.0b013e3283445772.
38. Moffitt JE, Golden DBK, EReisman R, Lee R, Nicklas R. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):869-886. doi:10.1016/S0091-6749(99)70450-1.
39. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:1026-1045.
40. TC W. Goodman and Gilman's the 24 pharmacological basis of therapeutics. In: *Goodman and Gilman's the 24 Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Mc Graw-Hill; 2006:215-268.
41. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016-1018. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.622.
42. GM PR. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1013-1016. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.661.

43. Simons FER, Arduzzo LRF, Bil MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3). doi:10.1016/j.jaci.2011.01.038.
44. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60(12):1459-1470. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x.
45. Akdis C a, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol.* 1998;28(3):914-925. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199803)28:03<914::AID-IMMU914>3.0.CO;2-C.
46. Muller U, Akdis CA, Fricker M, et al. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(6 Pt 1):747-754. doi:10.1016/S0091-6749(98)70402-6.
47. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler a, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol.* 1995;154(8):4187-4194.
48. Bellinghausen I, Metz G, Enk a H, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol.* 1997;27(5):1131-1139. doi:10.1002/eji.1830270513.
49. Marcotte G V., Braun CM, Norman PS, et al. Effects of peptide therapy on ex vivo T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4 Pt 1):506-513. doi:10.1016/S0091-6749(98)70358-6.
50. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J Clin Invest.* 1996;98(7):1676-1683. doi:10.1172/JCI118963.
51. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98-106. doi:10.1172/JCI2250.
52. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific

- immunotherapy. *FASEB J.* 1999;13(6):603-609.  
<http://www.fasebj.org/content/13/6/603.full.pdf>.
53. Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1371-1375. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.017.
  54. Jng E, Rueff F, Fernandez J, Ge S, Jarish R, Wuthrich B. Eaaci Position Paper P Revention a Nd T Reatment of H Ymenoptera V Enom. *Eaaci Position Pap.* 2005.
  55. Nunes C. Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia.* 2011;19(4):199-213.
  56. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A. Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy buildup phase. 2014;244-255. doi:10.1111/ddg.12261.
  57. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, et al. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):19-31. doi:10.18176/ji.0123.
  58. Gorska L, Chelminska M, Kuziemski K, et al. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(3):241-245. doi:10.1159/000142048.
  59. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(1):84-96. doi:10.1007/s12016-015-8490-y.
  60. Stelmach I, Sztafińska A, Woicka-Kolejwa K, Jerzyńska J. Omalizumab in the prevention of anaphylaxis during immunotherapy: A case report. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2014;31(3):191-193. doi:10.5114/pdia.2014.43192.
  61. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: sucessful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(8):962-963. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01387.x.
  62. Gomis VS, Gonzalez Delgado P, Hernandez EN. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(3):223-224.
  63. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(3):375-376. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01608.x.
  64. K. Palgan Zb, Gotz-Zbikowska M. Treatment With A Combination Of

Omalizumab And Specific Immunotherapy For Severe Anaphylaxis After A Wasp Sting. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(I):109-112.